

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**



MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
D.G.P.I. - UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE

N. 01238011

Il presente brevetto viene concesso per l'invenzione oggetto della domanda sotto specificata:

<i>num. domanda</i>	<i>anno</i>	<i>U.P.I.C.A.</i>	<i>data pres. domanda</i>	<i>classifica</i>
048658	89	ROMA	13/12/1989	A-61K

TITOLARE PULITZER ITALIANA SRL A ROMA

INDIRIZZO VIA TIBURTINA N. 1004
00100 ROMA

TITOLO COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE A BASE DI
INIBITORI DELLA RIDUTTASI DEL HMG -COA PER IL
TRATTAMENTO DELLA IPERTROFIA PROSTATICA
BENIGNA.

INVENTORE BERTONE EVARISTO

Roma, 21 GIUGNO 1993

IL DIRIGENTE
(ATTILIO RONCACCI)

L'UNITA ITALIANA s.p.a.

D. TITOLO classe proposta (sez./cd/sci):

"COMPOSIZIONI FARMACEUTICHE A BASE DI INIBITORI DELLA RIDUTTASI DEL NMG-CoA PER
IL TRATTAMENTO DELLA IPERTROFIA PROSTATICA BENIGNA"

H. ANNOTAZIONI SPECIALI: **NESSUNA**

COMPILATO IL 12/12/1989 IL (1) RICHIEDENTE (1) PULITZER ITALIANA S.p.A.
CONTINUA S/NO NO (Uff. P. 1989/86)

1. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROBANTE:

IL ROBANTE

Imbro
dell'Umbro

L'UFFICIALE ROBANTE
Mare Formica

Descrizione dell'invenzione avente per titolo:

"Composizioni farmaceutiche a base di inibitori della
riduttasi del HMG-CoA per il trattamento della ipertro-
fia prostatica benigna"

a nome: PUITZER ITALIANA S.R.L. via Tiburtina 1004,

00156 Roma.

Inventore designato: Evaristo Bertone

48 658 A89

RIASSUNTO

Viene descritto l'impiego degli inibitori della redut-
tasi del 3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima-A (HMG-CoA)
nel trattamento della ipertrofia prostatica; si tratta
di una nuova utilizzazione terapeutica di tale classe
di farmaci attualmente noti come efficaci ipocoleste-
rolemizzanti.

Rientrano nell'ambito della presente invenzione le pre-
parazioni farmaceutiche, somministrate per via paren-
terale, orale, transdermica, da impiegarsi vantaggiosa-
mente nel trattamento della ipertrofia prostatica e
caratterizzate dal fatto che contengono, con caratte-
re di novità, come principio attivo, un inibitore del
HMG-CoA.

I risultati ottenuti consistono principalmente in una
sensibile riduzione del volume della ghiandola e un
marcato mutamento morfologico del tessuto con conse-
guente miglioramento del quadro patologico.

PULITZER ITALIANA S.R.L.
Via Tiburtina 1004
00156 Roma

STATO DELL'ARTE

Dall'esame della letteratura scientifica e brevettistica risulta che i farmaci impiegati nelle composizioni farmaceutiche oggetto del presente brevetto, sono stati sintetizzati, studiati farmacologicamente e clinicamente esclusivamente come anticolsterolemici e che non sono mai stati proposti come agenti terapeutici nel trattamento dell'ipertrofia prostatica benigna.

DESCRIZIONE

L'ipertrofia prostatica benigna raggiunge una tale diffusione nella popolazione maschile che ha raggiunto i 50 anni da essere considerata malattia sociale, e da indurre alcuni paesi come USA, URSS, Filippine, a stanziare fondi per ricerche in questo campo. Allo stato attuale le terapie tentate non hanno dato risultati soddisfacenti e quando si comincia a verificare una uropatia ostruttiva si deve ricorrere necessariamente all'intervento chirurgico. Una cura che permettesse di ottenere la prevenzione o anche soltanto l'arresto della crescita della prostata sarebbe un traguardo di grande importanza ed attualità in campo medico. Il trattamento farmacologico della ipertrofia prostatica è stato tentato con l'impiego di ormoni in seguito all'accertamento sperimentale del ruolo etiopatoge-

PULITZER ITALIANA S.p.A.
(in deposito)

netico degli androgeni. Tuttavia le cure a base di estrogeni e antiandrogeni non sono state applicate su larga scala a causa delle notevoli reazioni secondarie di tali farmaci.

Lo stato attuale della terapia si basa esclusivamente su trattamenti sintomatici con prodotti opoterapici e fitoterapici associati ad un regime dietetico, che, pur apportando qualche miglioramento, sono inefficaci sull'evoluzione dell'adenoma.

Anche gli alfa-bloccanti, che inibendo la stimolazione adrenergica abbassano la resistenza uretrale apportando sicuramente conforto al paziente, non sono entrati nella pratica terapeutica a causa degli effetti collaterali (influsso sulla sfera sessuale, eiaculazione precoce, ipotensione ortostatica).

Considerazione a parte merita lo studio del rapporto tra colesterolemia e ipertrofia prostatica. Nel 1968 Gordon e Schaffner, sperimentando gli effetti della candicidina e di altri macrolidi polienici, somministrati per os, sull'ipertrofia prostatica nel cane, per spiegare i favorevoli risultati ottenuti, ipotizzarono una relazione tra la riduzione delle dimensioni della prostata e il notevole effetto ipocolesterolemizzante esercitato dai farmaci impiegati.

Alla base di tale ipotesi stanno le seguenti considera-

PULITZER ITALIANA S.p.A.
(via Provenza)

zioni: 1) il colesterolo è il precursore di tutti gli enzimi, 2) il colesterolo costituisce almeno un terzo dei lipidi totali prostatici, 3) la prostata è ricca di enzimi in grado di convertire gli steroidi, 4) la riduzione del colesterolo prostatico può influenzare le dimensioni della prostata stessa.

La terapia con macrolidi per os, tentata specialmente in Unione Sovietica all'inizio degli anni settanta, è stata ben presto abbandonata per l'impossibilità di protrarre sufficientemente la terapia con farmaci che, pur non essendo generalmente assorbiti per via orale, sono potenzialmente tossici e presentano una biodisponibilità strettamente dipendente da comuni patologie intestinali, renali, epatiche.

Recentemente sono stati sviluppati nuovi composti anti-colesterolemici che hanno in comune un particolare meccanismo di azione che consiste nell'inibire la riduzione del HMG-CoA e di conseguenza impedire la biosintesi del colesterolo. Tali composti sono caratterizzati dalla presenza, nella loro molecola, di gruppi funzionali molto simili a quelli del HMG-CoA e di conseguenza sono in grado di svolgere una azione competitiva verso tale substrato. Questa nuova classe di farmaci, assai maneggevoli ed efficaci, ha aperto una nuova via nella terapia delle ipercolesterolemie pri-

PULITZER TALIANA S.p.A.
(Unipol)

marie e alcuni di essi (es. sinvastatina, eptastatina, pravastatina,) sono entrati nella pratica terapeutica.

Era quindi logico, tenendo presente quanto sopra esposto sul rapporto tra colesterolo e ipertrofia prostatica, controllare e valutare se, una somministrazione di inibitori della reduttasi del HMG-CoA sufficiente a provocare un sensibile abbassamento del colesterolo ematico, esercitasse una favorevole azione sull'evoluzione dell'adenoma prostatico.

Dall'esame dei parametri scelti, volume della ghiandola e caratteristiche istologiche, si può affermare che i risultati ottenuti sono veramente soddisfacenti. Infatti il volume dell'adenoma si è ridotto sensibilmente e contemporaneamente si è prodotto un marcato mutamento morfologico del tessuto.

Rientrano nell'ambito della presente invenzione le composizioni farmaceutiche, somministrabili per via parenterale, per via orale (capsule, compresse, confetti, bustine, gocce, sciroppi ecc.), per via transdermica (pomate, creme, lozioni, geli ecc), preparate secondo la tecnica specializzata e contenenti dosi terapeuticamente efficaci di uno più inibitori della reduttasi del HMG-CoA.

L'esempio che segue viene riportato a scopo illustrativo senza alcun effetto limitativo.

PULITZER ITALIANA s.r.l.
Via Piacenza 10
20121 Milano

ESEMPIO

L'effetto della somministrazione orale di simvastatina sull'adenoma prostatico del cane anziano.

Vennero scelti n°4 cani in base all'età (10-15 anni) e alla presenza di ipertrofia prostatica. Il volume iniziale della ghiandola dei singoli animali è stato determinato mediante ecografia transrettale; contemporaneamente si è praticata una biopsia nell'emisfero sinistro. Dopo un trattamento di 30 gg; con simvastatina per via orale, alla dose 0,8 mg/kg si è proceduto ad una nuova determinazione del volume ghiandolare e a una seconda biopsia nell'emisfero destro.

Risultati: in tutti gli animali è stata riscontrata una sensibile riduzione del volume della prostata

animale	peso	volume della ghiandola		variaz.%
		prima ²	dopo ²	
1	25 kg	16 cm ²	8,1 cm ²	49,3%
2	21 "	11,9 "	5,2 "	56,3%
3	24 "	11,3 "	4,9 "	56,7%
4	15 "	48,0 "	25,5 "	46,9%

Notevoli anche le variazioni morfologiche del tessuto prelevato con biopsia ed esaminato al microscopio previa fissazione in formalina e colorazione con ematosilina eosina. In generale si è notata una riduzione dell'altezza delle cellule epiteliali e una diminuzione o scomparsa dei granulomi e papillomi.

PULITZER ITALIANA s.r.l.
(società a partecipazione paritetica)

RIVENDICAZIONI

1 Inibitori della riduttasi del HMG-CoA, noti anti-colesterolemizzanti, quali agenti terapeutici nel trattamento della ipertrofia prostatica.

2 Composti di cui al punto 1), es. sinvastatina, eptastatina, pravastatina) caratterizzati dal fatto che, somministrati a dosi opportune, esercitano una favorevole azione sull'adenoma prostatico.

3 Composizioni farmaceutiche, somministrabili per via parenterale, orale, transdermica, aventi come indicazione il trattamento della ipetrofia prostatica e caratterizzate dal fatto di contenere quantità terapeuticamente efficaci di inibitori della riduttasi del HMG-CoA di cui ai punti 1) e 2).

4 Composizioni farmaceutiche di cui al punto 3), formulate in fiale, capsule, compresse, confetti, bustine, gocce, sciroppi, pomate, creme, lozioni, geli ecc, preparate secondo la tecnica specializzata e contenenti dosi terapeuticamente efficaci (da 10 a 100 mg) di inibitori della riduttasi del HMG-CoA di cui ai punti 1) e 2).



PULITZER ITALIANA s.r.l.
(Un Prodotto)

PULITZER ITALIANA s.r.l.
(Un Prodotto)